

**Untersuchungen zur Hämodynamik
unter dem Einfluß von Ca^{++} -Antagonisten
bei digitalisierten und undigitalisierten
Patienten mit myocardialer Herzinsuffizienz**

Vorgelegt

von

Uwe Lang

aus

Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Bachmann

Untersuchungen zur Hämodynamik
unter dem Einfluß von Ca^{++} -Antagonisten
bei digitalisierten und undigitalisierten
Patienten mit myocardialer Herzinsuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Uwe Lang
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. E. Lang

Korreferent: Prof. Dr. K. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.1980

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einführung in die Problematik und die eigene Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Grundlagen des Ca^{++} -Antagonismus	
2.2 Grundlagen der Herzglykosidwirkungen	
2.3 Parameter zur Bestimmung der Myocardfunktion	
3. Methodik	11
3.1 Untersuchungsgut	
3.2 Versuchsanordnung und -ablauf	
3.3 Messung	
3.4 Statistische Auswertung	
4. Ergebnisse	17
4.1 Befunde unter dem Einfluß des Ca^{++} -Antagonisten	
4.2 Befunde unter dem Einfluß des Ca^{++} -Antagonisten bei herzinsuffizienten durch Digitalis re kompensierten Patienten	
4.3 Langzeitbeobachtung nach mehrwöchiger Gabe des Ca^{++} -Antagonisten bei nichtdigitalisierten und durch Digitalis re kompensierten herzinsuffizienten Patienten	
5. Diskussion	55
6. Schlußfolgerung	60
7. Zusammenfassung	61
8. Literatur	64

1. EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK UND
DIE EIGENE FRAGESTELLUNG

Die sogenannten Ca^{++} -Antagonisten wurden 1964 von Fleckenstein als neues Konzept der medikamentösen Koronartherapie empfohlen.

Ihr Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung der Ca^{++} -abhängigen elektromechanischen Koppelung am Warmblütermyocard und an der glatten Gefäßmuskulatur. Darauf basiert ihr therapeutischer Effekt, der sich in einer Dilatation der extramuralen Koronargefäße, einer indirekten Herzentlastung durch Dilatation der großen Körperarterien und einer direkten Herzentlastung durch Senkung des myocardialen O_2 -Verbrauches äußert (Fleckenstein).

Im Zusammenhang mit der Beobachtung, daß durch herzwirksame Glykoside Gefäßspasmen, speziell an den Koronargefäßen des alternden Herzens, auftreten, die durch Gabe von Ca^{++} -Antagonisten unterbunden werden können, fand man eine weitere Anwendung für Ca^{++} -Antagonisten als Partner von Herzglykosiden.

In dieser Arbeit soll die Auswirkung der Kombination Herzglykoside und Ca^{++} -Antagonist und des Ca^{++} -Antagonisten allein auf die Inotropie des Herzens untersucht werden.

Nach tierexperimentellen Untersuchungen (Fleckenstein) wäre beim Ca^{++} -Antagonisten allein eine negative Inotropie zu erwarten, während bei der Kombination Herzglykoside und Ca^{++} -Antagonist ein Neutralisationseffekt derart zu erwarten ist, daß die positive Inotropie durch die Herzglykoside teilweise oder ganz durch die negative Inotropie der Ca^{++} -Antagonisten ausgeglichen wird.

2. EINLEITUNG

2.1 Grundlagen des Ca^{++} -Antagonismus

Im Jahre 1964 wurde von Fleckenstein erstmalig auf sogenannte Ca^{++} -Antagonisten aufmerksam gemacht. Hierbei handelt es sich um Substanzen, die die Ca^{++} -abhängige elektromechanische Koppelung am Warmblütermyocard und an der glatten Gefäßmuskulatur verhindern. Folgende Kriterien waren bei der Klassifizierung eines Pharmakons als Ca^{++} -Antagonist maßgeblich:

1. Herabsetzung der systolischen Kraft ohne wesentliche Beeinträchtigung des Aktionspotentials (elektromechanische Entkoppelung).
2. Hemmung der Utilisation von energiereichem Phosphat im kontraktilen System.
3. Senkung des O_2 -Verbrauches bei mechanischer Aktivität.
4. Rasche Restitution der ursprünglichen Intensität von ATP-Spaltung, mechanischer Spannungsentwicklung und oxydativem Tätigkeitsstoffwechsel nach Gabe von Extra-Calcium, -adrenergen Katecholaminen oder Herzglykosiden.
5. Hemmung der elektromechanischen Koppelungsprozesse an der glatten Muskulatur (Uterus, periphere Widerstandsgefäße, Koronararterien u.a.).

Zum Wirkungsmechanismus des Ca^{++} -Iones ist zu sagen, daß der nerval bedingte Erregungsprozeß an der Membran der Muskelfaser einen transmembranären Ca^{++} -Einstrom aus dem Extrazellularraum in den Intrazellularraum bewirkt und gleichzeitig

zu einer Ca^{++} -Freisetzung aus intrazellulären Depots führt. Das freie Ca^{++} -Ion aktiviert nun die Myofibrillen ATP'ase, die die im ATP gespeicherte chemische Energie in mechanische Arbeit durch Abspaltung der terminalen Phosphatgruppe überführt. Im Anschluß an die Spaltung der energiereichen Phosphate finden oxydative Umsetzungen in der Muskelfaser statt, die die Aufgabe haben, das verbrauchte ATP jeweils wieder zu resynthetisieren. Damit ist die Höhe des O_2 -Verbrauches ebenso wie die Intensität der ATP-Spaltung quantitativ von Ca^{++} abhängig (17).

Die Intensität der mechanischen Spannungsentwicklung und des O_2 -Verbrauches hängt somit von der Menge gespaltenen ATP's und damit auch von der während des Erregungsprozesses freigesetzten Menge an freien Ca^{++} -Ionen ab.

Der Angriffspunkt der Ca^{++} -Antagonisten besteht in einer dosisabhängigen Hemmung des transmembranären Ca^{++} -Einstromes durch den sogenannten "Langsamen Kanal" in die Myocardfasern, ohne daß der gleichzeitige Austausch von Na^+ und K^+ , der dem Aktionspotential zugrunde liegt, wesentlich beeinträchtigt wird. Parallel mit der Hemmung des transmembranären Ca^{++} -Einstromes geht auch eine Verminderung der Spaltung der energiereichen Phosphate und damit der mechanischen Arbeitsentwicklung einher. Dies hat wiederum eine Minderung der oxydativen Restituierungsprozesse und somit des O_2 -Verbrauches zur Folge, der sich in einer linearen Beziehung zu der mechanischen Arbeitsentwicklung, der Ca^{++} -Antagonisten Dosis und der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration äußert (17, 16, 12, 11). Die Ansprechbarkeit des Myocardes auf sympathische Überträgerstoffe unter Ca^{++} -Antagonistengabe bleibt trotz allem erhalten.

An der glatten Muskelfaser, besonders an den Koronargefäßen, greifen die Ca^{++} -Antagonisten auf dieselbe Art und Weise wie an der Myocardfaser an und bewirken somit eine Dilatation. Gleichzeitig mit der Hemmung des transmembranären Ca^{++} -Einstromes geht die Fähigkeit zur autoregulatorischen Vaskonstriktion verloren.

Da also das kontraktile System der Herzmuskulatur und der Gefäßmuskelzellen in besonderer Weise auf den transmembranären Weg der Ca^{++} -Versorgung angewiesen ist, können Ca^{++} -Antagonisten am Myocard eine beachtliche Dämpfung von mechanischer Energiefreisetzung zustandebringen, während sie an den Koronararterien und im großen Kreislauf den kontraktile Tonus der Gefäßwände senken. Daraus folgt ihre therapeutische Potenz, die vor allem auf diesen 3 Faktoren beruht:

1. einer direktem Dämpfung des myocardialen Tätigkeitsstoffwechsels und damit des O_2 -Bedarfes ohne wesentliche Beeinflußung der bioelektrischen Aktivität der Ventrikel,
2. einer indirekten Herzentlastung infolge Reduktion der arteriellen Strömungswiderstände im großen Körperkreislauf und
3. einer Verbesserung der myocardialen Sauerstoffversorgung infolge Koronardilatation.

2.2 Grundlagen der Herzglykosidwirkungen

Im Gegensatz zu den Ca^{++} -Antagonisten, die antagonistisch an dem Ca^{++} -Ion und somit der elektromechanischen Koppelung angreifen, greifen die Herzglykoside synergistisch an dem Ca^{++} -Ion an. Der

Wirkungsmechanismus der Herzglykoside ist zwar noch nicht vollends aufgeklärt, doch spricht vieles dafür, daß die Herzglykoside eine intrazelluläre, vermehrte Bereitstellung von freien Ca^{++} -Ionen, sowohl am Myocard, als auch an der glatten Gefäßmuskulatur, bewirken. Dadurch verstärken sie die mechanische Arbeitsentwicklung, die ja von der intrazellulären Menge der freien Ca^{++} -Ionen abhängig ist. Das bedeutet, je mehr freie Ca^{++} -Ionen intrazellulär bereitgestellt werden, desto mehr ATP wird gespalten und damit wird auch mehr chemische Energie in mechanische Arbeit überführt. Daraus ergibt sich die bekannte verstärkte dosisabhängige Kontraktilität des Myocardes und der glatten Gefäßmuskulatur unter Herzglykosidgabe.

Die therapeutische Wirkung der Herzglykoside besteht folglich in einer positiven Inotropie, die zu einer Steigerung des Schlagvolumens und der ventrikulären Entleerung führt. Dies bedingt eine negative Chronotropie, die direkt reflektorisch aufgrund einer Aktivitätssteigerung der Pressorezeptoren durch Steigerung des Schlagvolumens und einer Abnahme der Aktivität des Bainbridge Reflexes infolge Venendruckabnahme erfolgt.

Die positive Inotropie bewirkt darüber hinaus eine Ökonomisierung des O_2 -Verbrauches. Das äußert sich so, daß zwar unter der Kontraktionskrafts- und Kontraktionsgeschwindigkeitszunahme der O_2 -Verbrauch zunimmt, das insuffiziente Herz sich aber unter dem Einfluß der Glykoside verkleinert und damit die Myocardfaserspannung abnimmt. Da der O_2 -Verbrauch der Myocardfaserspannung direkt proportional ist (La Place's Gesetz), kommt es also zu einer Abnahme des O_2 -Verbrauches. Insgesamt gesehen steigt zwar durch die vermehrte Kontraktionskraft der O_2 -Verbrauch, dafür leistet das Herz aber mehr pro Milliliter verbrauchtem Sauerstoff (Ökonomisierung).

Ferner senken die Herzglykoside die Erregungsleitungsgeschwindigkeit im spezifischen Reizleitungssystem und erhöhen die Refraktärzeit des AV-Knotens.

In der Vorhof- und Kammermuskulatur führen die Herzglykosiden zu einer Abnahme der Refraktärzeit, was eine gesteigerte Erregbarkeit bewirkt und zu einer Zunahme der ekto-
pischen Erregungsbildung führt.

Von der direkten Wirkung der Herzglykoside auf das Myocard abgesehen, bewirken sie auch indirekt an der glatten Gefäßmuskulatur über einen erhöhten transmembranären Ca^{++} -Einstrom in die Muskelfaserzelle eine erhöhte Kontraktionsbereitschaft. Fleckenstein spricht sogar von potentiellen Koronarkonstriktoren bei einer therapeutischen Dosierung von Herzglykosiden.

Vor diesem Hintergrund muß man das vermehrte Auftreten von Koronarspasmen sehen, das offensichtlich mit dem Alter zunimmt (14, 15).

Eine Erklärung hierfür ist wie gesagt, die glykosidbedingte Sensibilisierung der Koronargefäßmuskulatur für die tonussteigernden Effekte der Ca^{++} -Ionen und eine altersbedingte relative Ca^{++} -Erhöhung in dem Gefäßsystem.

Diese relative Ca^{++} -Erhöhung wurde von Fleckenstein, Janke und Frey festgestellt. Es konnte gezeigt werden, daß in Abhängigkeit vom Alter eine progrediente Zunahme des $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -Quotienten in der Gefäßwand besteht, während die Ca^{++} - und Mg^{++} -Werte in der Herzmuskulatur über die gesamte Lebensspanne hin auf annähernd gleicher Höhe gehalten werden.

Die Mg^{++} -Ionen wirken an den glatten Gefäßmuskulaturzellen als Antagonisten zu dem Ca^{++} -Ion und sind somit auch in ihrem Ein-

fluß auf die glatte Gefäßmuskulatur zu berücksichtigen. Aufgrund dieser Erkenntnisse über die glykosidbedingten Koronarspasmen am Altersherzen, deren Ursache letztendlich eine intravaskuläre Ca^{++} -Erhöhung ist, bietet sich die kombinierte Anwendung von Ca^{++} -Antagonisten zusammen mit Herzglykosiden an, um diese glykosidbedingten Komplikationen zu vermeiden.

2.3 Parameter zur Bestimmung der Myocardfunktion

Es gibt zwar eine Vielzahl von Parametern und Meßverfahren zur Bestimmung der Myocardfunktion, aber nicht alle sind geeignet, weil sie für Kontrolluntersuchungen nicht beliebig wiederholbar sind. Diese Forderung und eine ausreichende intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit besitzen aber die systolischen Zeitintervalle, die den zeitlichen Kontraktionsablauf des Herzens bestimmen und sich für die nichtinvasive Beurteilung der Kontraktilität als aussagekräftig erwiesen haben (52, 53, 54).

Im einzelnen wurden folgende Parameter verwendet:

1. die Systolendauer
2. die Left ventricular ejection time (Austreibungszeit)
3. die Pre ejection period (Anspannungszeit)
4. QI-time (Umformungszeit)
5. Isovolumetric time (Druckanstiegszeit).

Die Left ventricular ejection time (LVET) entspricht der auxotonischen Kontraktionsphase während der Systole des Herz-

zyklus.

Dagegen beinhaltet die Pre ejection period (PEP) zwei Phasen während des Beginns der Systole. Im einzelnen sind das die QI-time (Umformungszeit), die der Zeit vom Beginn der Ventrikel-erregung bis zum ersten Herzton entspricht, und die Iso-volumetric time (Druckanstiegszeit), die der isovolumetrischen Kontraktionsphase des Herzzykluses entspricht.

Blumberger (3, 4, 5, 6) und Lang (33) wiesen in ihren Arbeiten nach, daß sich LVET und PEP unter dem Einfluß von Herzkrankheiten und Medikamenten, die auf das Herz direkt und indirekt einwirken, verändern und daß man aus den Werten dieser Parameter auf die Suffizienz bzw. Insuffizienz des Herzens schließen kann, d. h. demnach auch auf die Kontraktilität. Über eine Korrelation zwischen Veränderungen der Systolendauer, der LVET, der PEP und der Inotropie berichtet auch Weissler (53, 54). Verlängerungen dieser Parameter zeigen eine negative Inotropie an, während Verkürzungen auf eine positive Inotropie hinweisen.

Die IVT verhält sich nach Meinung vieler Autoren (8, 23) genauso wie die vorhergenannten Parameter, d. h. eine Verlängerung von IVT korreliert mit einer negativen Inotropie und umgekehrt. Dagegen fanden dieselben Autoren keinen Bezug zwischen Veränderungen der QI-time und der Inotropie.

Da die Ca^{++} -Ionen für den Kontraktionsablauf mitverantwortlich sind, ist zu erwarten, daß Veränderungen ihrer Konzentration - besonders intrazellulär - ihr Korrelat in einer Inotropieänderung und somit auch in einer Änderung dieser Parameter finden, d. h. aber auch, daß diese Parameter die Wirkungen eines Ca^{++} -Antagonisten auf die Ca^{++} -abhängige Kontraktilität des Myocardes erkennen lassen.

Über die Frequenzabhängigkeit der einzelnen systolischen Zeitintervalle besteht keine einheitliche Meinung. Dies gilt allerdings nicht für die Systolendauer, LVET und PEP, deren Frequenzabhängigkeit nach Untersuchungen von Lang (34) und Knapp (26) als gesichert gelten darf. Dagegen herrscht noch keine übereinstimmende Meinung über die Frequenzabhängigkeit der IVT und QI-time vor. Nach Lang (34) und Holldack (23) besteht eine geringe Frequenzabhängigkeit nur für die IVT und nicht für die QI-time, der Knapp (26) eine gewisse Frequenzabhängigkeit zuschreibt.

Um diesen Einfluß der Herzfrequenz auf die systolischen Zeitintervalle auszuschließen, hat Weissler für die Systolendauer, Left ventricular ejection time und Pre ejection period Formeln aufgestellt, mit denen es möglich ist, die systolischen Zeitintervalle frequenzkorrigiert zu betrachten.

Ebenfalls als Maße für die Kontraktilität des Myocardes wurden die hämodynamischen Quotienten $LVET/PEP$, $PEP/LVET$, RRd/IVT und $Vs/LVET$ gebildet. Dabei sprechen Abnahmen der Quotienten $LVET/PEP$ und RRd/IVT sowie $Vs/LVET$ für eine negative Inotropie und umgekehrt für eine positive Inotropie. Dagegen weist eine Zunahme von $PEP/LVET$ auf eine negative Inotropie und umgekehrt auf eine positive Inotropie hin.

Das Schlagvolumen wurde mit der Impedanzkardiographie bestimmt. Diese wurde durch Kubicek und Mitarbeiter eingeführt, um für Zwecke der NASA Herzzeitvolumina durch eine nicht-invasive Methode bestimmen zu können (28, 29, 30). Über die Genauigkeit und Verwertbarkeit der Methode ist eine Reihe von Arbeiten erschienen, auch im Vergleich mit dem Fickschen Prinzip (19, 21, 22, 25, 32). Die Ergebnisse sind unterschiedlich bewertet, es werden Korrelationskoeffizienten von $r = 0,58$

bis $r = 0,97$ angegeben. Da einerseits teilweise eine enge Korrelation mit dem Schlagvolumen besteht, andererseits aber nicht bekannt ist, was eigentlich wirklich gemessen wird, wird das Meßergebnis von uns als Schlagvolumen-äquivalent bezeichnet. Dieses dürfte auch zur Beurteilung der Kontraktilität geeignet sein, da es mit dem Schlagvolumen zumindest korreliert und das Schlagvolumen nach Stollenreiter (50) zur Beurteilung der Herzleistung und damit indirekt auch der Kontraktilität geeignet ist.

3. METHODIK

3.1 Untersuchungsgut

Für die Untersuchung standen insgesamt 20 männliche Patienten zur Verfügung, die

1. an einer latenten Herzinsuffizienz litten (10 Patienten),
2. wegen einer manifesten Herzinsuffizienz durch eine Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden rekompensiert worden waren.

Von den Patienten der ersten Gruppe hatten zusätzlich ein Patient ein Vorderwandspitzenaneurysma, ein Patient eine leichte Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz, ein Patient eine obstruktive Myocardiopathie und ein Patient einen Aortokoronaren Bypass und eine Hypertonie.

Von den Patienten der zweiten Gruppe hatten zusätzlich ein Patient einen Vorhofseptumdefekt (li-re-Shunt) und eine Hypertonie, ein Patient ein Spitzenwandaneurysma, ein Patient ein kombiniertes Aortenvitium, ein Patient eine Prinzmetal Angina und ein Patient einen Aortokoronaren Bypass.

Das Alter der Patienten lag bei der ersten Gruppe zwischen 42 und 65 Jahren und bei der zweiten Gruppe zwischen 39 und 66 Jahren.

3.2 Versuchungsanordnung und -ablauf

Vor Beginn der Therapie mit dem Ca^{++} -Antagonisten wurde bei jedem der Patienten nach 10 Minuten Ruhepause im Liegen ein EKG - II. Ableitung nach Einthoven -, ein Phonocardiogramm

über dem Erb'schen Punkt, eine Carotispulskurve und ein Impedanzkardiogramm nach Kubicek mit dem Impedanzkardiographen IFM/Minnesota registriert.

All diese Werte wurden unblutig und in expiratorischer Atemruhemittellage mit einem Sechsfachschreiber der Firma Siemens synchron mit einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec aufgezeichnet.

Sofort im Anschluß daran wurde der Blutdruck nach Korotkoff gemessen.

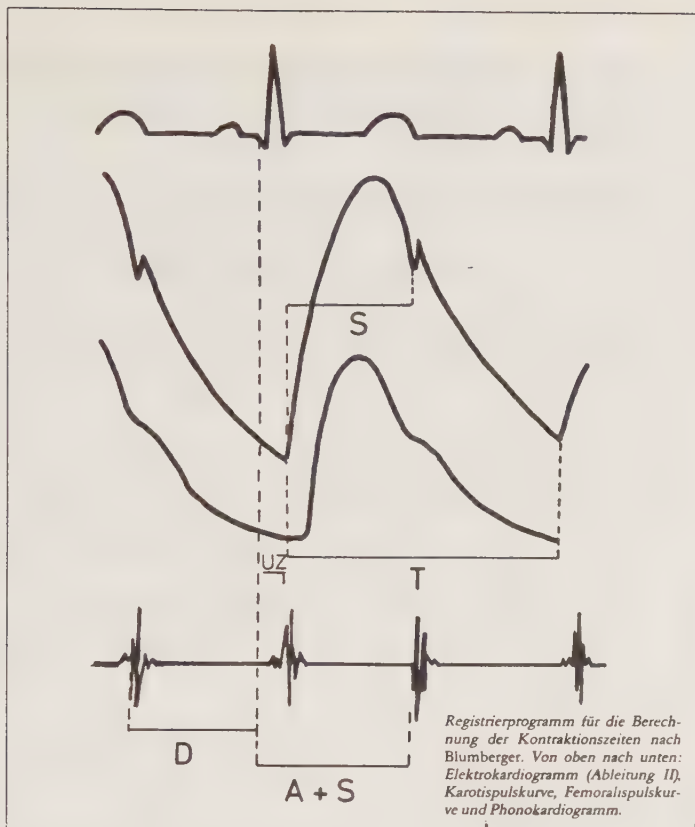
Danach wurde jedem der Patienten pro Tag 4x 50 mg des Ca^{++} -Antagonisten Fendilin gegeben. Nach durchschnittlich 10 Tagen wurde jeder dieser Patienten demselben Versuchsprogramm unterzogen.

Bei 7 Patienten konnte eine Langzeituntersuchung durchgeführt werden, nachdem sie nach 9 - 13 Wochen täglicher Fendilineinnahme erneut den vorhergenannten Untersuchungen unterzogen wurden. 2 dieser Patienten sind der Gruppe der undigitalisierten Patienten und 5 dieser Patienten der Gruppe der digitalisierten Patienten zuzurechnen.

3.3 Messung

Aus dem Registrierprogramm wurden die einzelnen Zeitintervalle des Herzzykluses auf folgende Art und Weise bestimmt:

Die Dauer der Systole wurde aus dem Abstand zwischen dem Q-Zacken Beginn des EKG's und dem Beginn des hochfrequenten Teiles des zweiten Herztones ermittelt.



Nomenklatur

nach Blumberger/Holldack

A + S	= Gesamtsystolendauer
A	= Anspannungszeit
S	= Ausstreibungszeit
UZ	= Umformungszeit
DAZ	= Druckanstiegszeit

nach Weissler

QS ₂	= Total electromechanical Systole
PEP	= Pre ejection Period
LVET	= Left Ventricular Ejection Time
Q-1	= Interval between Q in ECG and first heart sound
ICT = IVT	= Isovolumic Contraction Time

Die Left ventricular ejection time wurde aus dem Intervall vom Beginn des Aufwärtsstriches zu der Inzisurkerbe auf der Carotispulskurve bestimmt.

Die Pre ejection period, die in etwa dem Intervall vom Beginn der ventriculären Depolarisation bis zum Beginn der Left ventricular ejection time entspricht, wurde durch Subtraktion der Left ventricular ejection time von dem Systolenintervall erhalten, wodurch die Pulswellenverzögerung durch die Übertragung des arteriellen Pulses von der proximalen Aorta bis zu der Arteria Carotis eliminiert wird.

Die QI-time erhält man aus dem Intervall zwischen Beginn der Q-Zacke des EKG's und dem Beginn des ersten Herztones.

Die Isovolumetric time wurde ermittelt durch Subtraktion der QI-time von der Pre ejection period.

Aus dem Intervall zwischen dem Beginn des zweiten Herztones und dem Beginn der nachfolgenden Q-Zacke des EKG's wurde die Diastolendauer bestimmt.

Die Längen der gemessenen Intervalle wurden dann in die entsprechenden Zeitintervalle unter Berücksichtigung der Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec umgerechnet.

Zur Bestimmung des Herzschlagvolumenäquivalentes wurde die Impedanzkardiographie nach Kubicek verwandt. Diese neue unblutige Methode beruht auf einer Messung der transthorakalen elektrischen Impedanzveränderung. Nach Kubicek wurde das Schlagvolumenäquivalent aus der Formel

$$V_s = \frac{P \times L^2}{Z_0^2} \times d_z / dt \text{ min} \times T$$

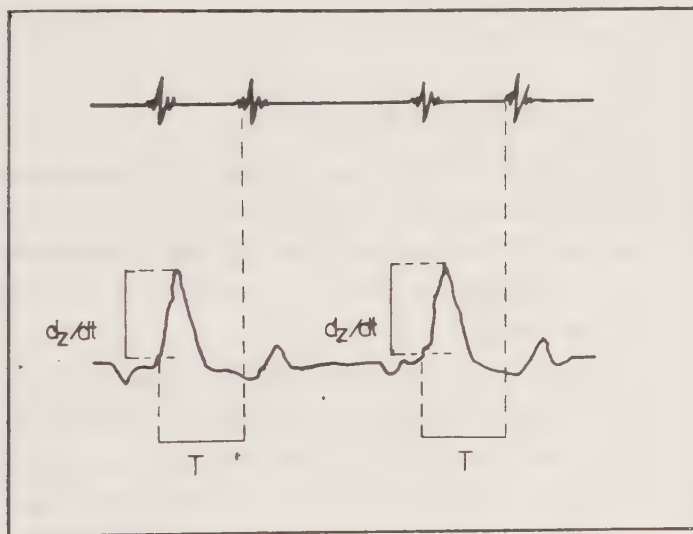
berechnet.

P = spezifischer elektrischer Widerstand des Blutes
- 135 Ohm cm

- L = kürzeste Differenz der inneren Elektroden in cm
- Zo = Basisimpedanzwert zwischen den inneren Elektroden
in Ohm
- d_z/dt = maximale Abnahme des Widerstandes in Ohm/sec
- Eichung 1 Ohm/sec = 1 cm
- T = Austreibungszeit in Sekunden

Der Wert Zo wurde während der Registrierung der anderen Werte mit dem Sechsfachschreiber vom Impedanzkardiographen abgelesen.

T und d_z/dt wurden so wie in der folgenden Abbildung zu sehen ist ermittelt.



Registrierprogramm für die Berechnung des Herzschlagvolumen-äquivalentes. Von oben nach unten: Phonokardiogramm und Impedanzkardiogramm.

- T = Austreibungszeit
- d_z/dt = maximale Abnahme des Widerstandes

Das Herzminutenvolumenäquivalent wurde durch Multiplikation der Frequenz, die aus dem EKG - Zeitdauer des RR Intervalles des EKG's durch 1 Minute dividiert - ermittelt wurde, mit dem Herzschlagvolumenäquivalent erhalten.

All diese Werte wurden durch Mittelung von je 10 Einzelwerten, während 10 Herzaktionen, erhalten.

Ferner wurden die Kontraktilitätsparameter LVET/PEP, PEP/LVET, RRd/IVT, Vs/LVET aus den vorherberechneten Einzelwerten bestimmt. Die Parameter Systolendauer, Left ventricular ejection time und Pre ejection period wurden noch nach den Formeln von Weissler (53) frequenzkorrigiert.

3.4 Statistische Auswertung

Sie erfolgte getrennt nach undigitalisierten und digitalisierten Patienten. Die Einzelwerte der jeweiligen Parameter vor und nach Gabe des Ca^{++} -Antagonisten wurden zur Berechnung der Mittelwerte herangezogen. Ferner wurden die Standardabweichungen und Varianzen errechnet.

Mittels des t-Testes wurde der Vergleich von Mittelwerten auf Signifikanz für die einzelnen Parameter jeder Gruppe vor und nach Fendilingabe vorgenommen. Als untere Grenze der Signifikanz galt beim t-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

4. ERGEBNISSE

4.1 Befunde unter dem Einfluß des Ca^{++} -Antagonisten

4.1.1 Verhalten der QI-time, Isovolumetric time, Left ventricular ejection time und Pre ejection period.

Vergleicht man die Mittelwerte der einzelnen vor und nach Fendilingabe gemessenen Parameter miteinander, so ergibt sich für die QI-time eine geringfügige Zunahme von 57,70 msec auf 60,70 msec, für die Isovolumetric time eine Zunahme von 57,75 msec auf 60,80 msec, für die Left ventricular ejection time eine Zunahme von 273,60 msec auf 277,20 msec und für die Pre ejection period eine Zunahme von 115,45 msec auf 121,50 msec. Die statistische Überprüfung der Mittelwertunterschiede ergibt, daß die Mittelwerte nach Therapie im Vergleich zur Kontrolle vor Behandlung im t-Test nicht signifikant sind (Tab. 1).

4.1.2 Verhalten der frequenzkorrigierten Systolendauer, Left ventricular ejection time und Pre ejection period.

Berücksichtigt man den Einfluß der Frequenz, indem die Parameter nach Weissler korrigiert werden (53), so zeigt nach Fendilingabe die Systolendauer eine Zunahme des Mittelwertes von 522,60 msec auf 535,11 msec, die Left ventricular ejection time eine Zunahme von 381,38 msec auf 386,71 msec und die Pre ejection period eine Zunahme von 140,81 msec auf 147,24 msec. Eine Signifikanz für die Mittelwertunterschiede dieser Parameter läßt sich nicht nachweisen (Tab. 2).

Tab. 1

Verhalten der QI-TIME, ISOVOLUMETRIC TIME, LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME und PRE EJECTION PERIOD unter einer Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

		vor Behandlung			nach Behandlung				
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2	n	t
QI-time	QI msec.	57,70	10,14	102,81	60,70	10,37	107,53	10	0,65 k.S.*
Isovolumetric time	IVT msec.	57,75	14,32	205,06	60,80	13,09	171,34	10	0,49 k.S.*
Left ventricular ejection time	LVET msec.	273,60	24,26	593,85	277,20	38,18	1458,1	10	0,26 k.S.*
Pre ejection period	PEP msec.	115,45	20,40	416,18	121,50	17,92	312,28	10	0,70 k.S.*

* keine Signifikanz

Tab. 2

Verhalten der SYSTOLENDAUER, LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME und PRE EJECTION PERIOD unter einer Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

		vor Behandlung			nach Behandlung			n	t
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2		
SYSTOLENDAUER frequenzkorrigiert	QS msec.	522,60	17,67	312,22	535,11	19,28	371,71	10	1,51 k.S.*
LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME frequenzkorrigiert	LVET msec.	381,38	13,00	169,00	386,71	22,66	513,47	10	0,64 k.S.*
PRE EJECTION PERIOD frequenzkorrigiert	PEP msec.	140,81	21,98	483,12	147,24	18,55	344,10	10	0,70 k.S.*

In der Häufigkeitsstatistik stellt sich das Verhalten dieser 3 Parameter wie folgt dar:

Die frequenzkorrigierte Systolendauer nimmt bei 7 Patienten zwischen 0,6 und 10,5 % zu und bei den restlichen 3 Patienten zwischen 0,1 und 3,9 % ab (Abb. 1). Die frequenzkorrigierte Left ventricular ejection time zeigt bei 6 Patienten eine Zunahme zwischen 1,2 und 7 %, wogegen sie bei 4 Patienten eine Abnahme zwischen 0,9 und 4,7 % zeigt (Abb. 2). Für die frequenzkorrigierte Pre ejection period läßt sich an 6 Patienten eine Zunahme zwischen 5,1 und 19,7 % erkennen, während 4 Patienten eine Abnahme zwischen 1,8 und 5,2 % zeigen (Abb. 3).

4.1.3 Verhalten der hämodynamischen Quotienten.

PEP/LVET zeigt nach Gabe des Ca^{++} -Antagonisten eine Zunahme des Mittelwertes von 0,428 auf 0,448, während LVET/PEP von 2,409 auf 2,335, RRd/IVT von 1,577 auf 1,387 und Vs/LVET von 0,291 auf 0,276 abfallen. Auch die Veränderung der Mittelwerte dieser Parameter sind nicht signifikant (Tab. 3).

Betrachtet man hierzu die Fallstatistik von PEP/LVET, RRd/IVT und Vs/LVET, so nimmt PEP/LVET bei 7 Patienten zwischen 1,8 und 16,1 % zu, während er bei 3 Patienten zwischen 3,1 und 8,4 % abfällt (Abb. 4). RRd/IVT zeigt für 2 Patienten eine Zunahme zwischen 32 und 40,9 %, wogegen er für 7 Patienten eine Abnahme zwischen 14,9 und 35,6 % zeigt (Abb. 5). Im Verhalten von Vs/LVET läßt sich bei 3 Patienten eine Zunahme zwischen 1,6 und 24,4 % und eine Abnahme zwischen 3,4 und 35,9 % bei 6 Patienten erkennen (Abb. 6).

Abb. 1

Verhalten der Systolendauer frequenzkorrigiert
unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

QSI
msec

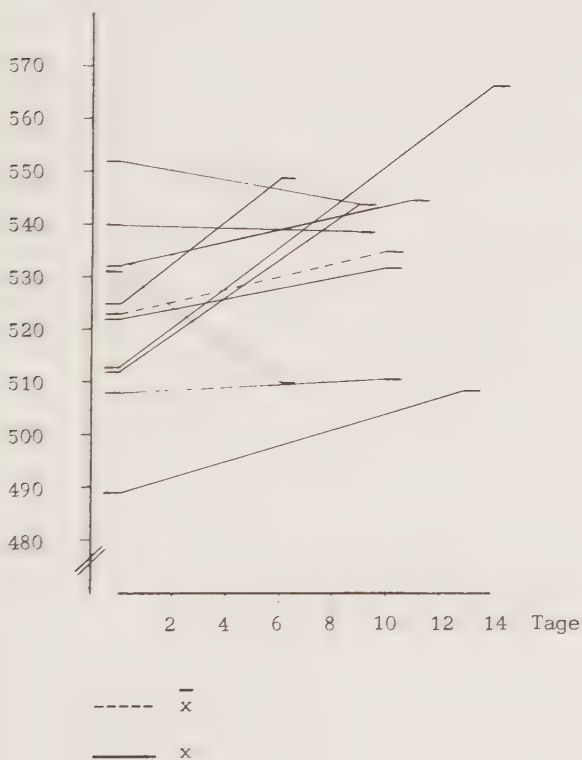
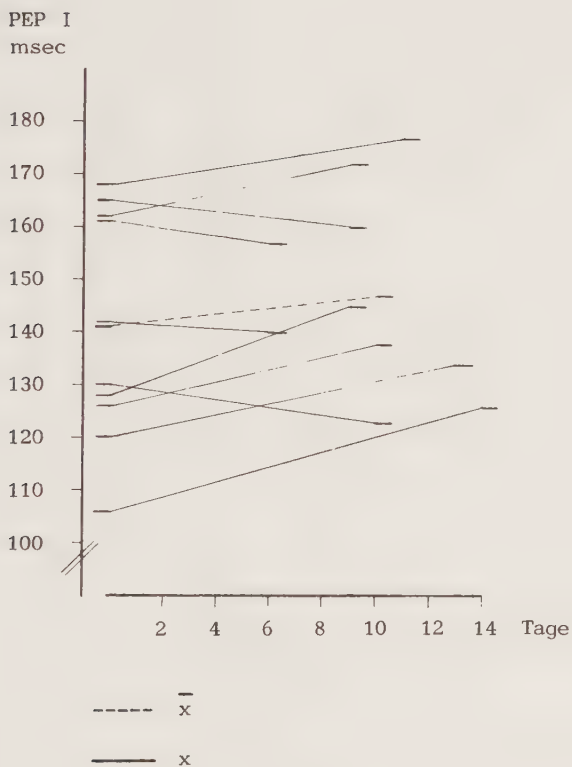


Abb. 3

Verhalten der Pre ejection period frequenzkorrigiert
unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten



Tab. 3

Verhalten der LVET/PEP, PEP/LVET, RRd/IVT und Vs/LVET
unter einer Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

	vor Behandlung			nach Behandlung				
	$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2	n	t
LVET/PEP	2,409	0,68	0,462	2,335	0,52	0,27	10	0,25 k.S. *
PEP/LVET	0,428	0,10	0,01	0,448	0,10	0,01	10	0,44 k.S. *
RRd/IVT	1,577	0,24	0,051	1,387	0,2	0,04	9	1,88 k.S. *
Vs/LVET	0,291	0,08	0,0064	0,276	0,06	0,0036	9	0,44 k.S. *

* keine Signifikanz

Abb. 4

Verhalten von PEP/LVET

unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

PEP/LVET

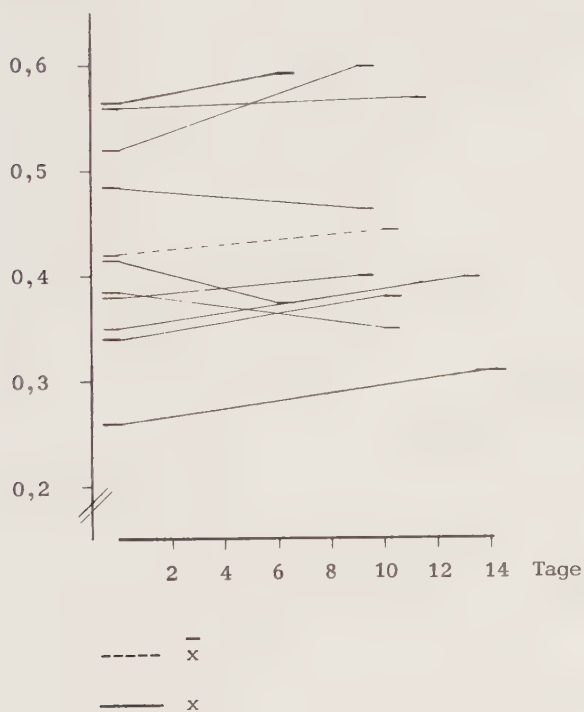


Abb. 5

Verhalten von RRd/IVT

unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

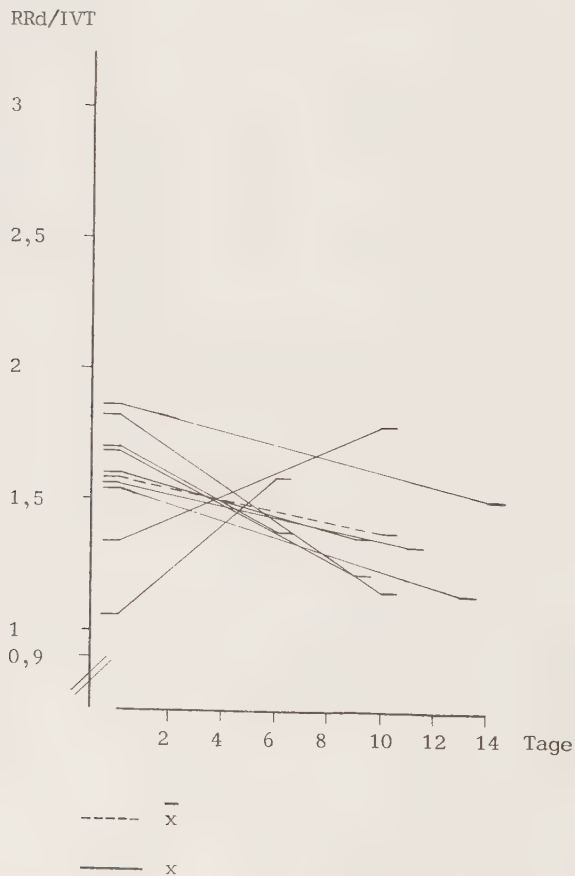
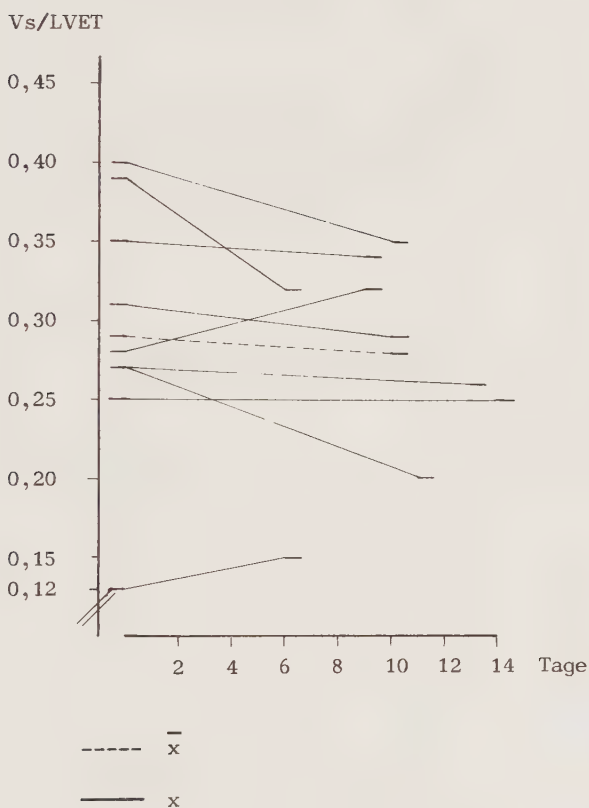


Abb. 6

Verhalten von $V_s/LVET$

unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten



4.1.4 Verhalten der Systolendauer, Diastolendauer und Herzfrequenz.

Vergleicht man diese Parameter miteinander, so zeigt die Diastolendauer im Mittel eine Abnahme von 574,00 msec auf 554,55 msec, die Systolendauer eine Zunahme von 389,05 msec auf 398,65 msec und die Frequenz eine Zunahme von $63,6 \text{ min}^{-1}$ auf $64,5 \text{ min}^{-1}$. Diese Veränderungen der einzelnen Parameter unter der Behandlung sind ebenfalls nicht signifikant (Tab. 4).

Dazu liefert eine Betrachtung der Häufigkeitsstatistik der Frequenz bei 5 Patienten eine Zunahme zwischen 1,2 und 19,6 %, während sie bei 5 Patienten eine Abnahme zwischen 2,0 und 11,6 % liefert (Abb. 7).

4.1.5 Verhalten des Herzschlagvolumen- und des Herzminutenvolumenäquivalentes.

Das Herzschlagvolumenäquivalent nimmt unter dem Einfluß von Fendilin im Mittel von 82,09 ml auf 77,04 ml ab. Gleichzeitig fällt das Herzminutenvolumenäquivalent von 4,958 ltr auf 4,815 ltr ab. Diese Mittelwertunterschiede weisen aber keine Signifikanz auf (Tab. 5).

Dabei zeigen die Einzelwerte dieser beiden Parameter folgendes Verhalten:

Das Herzschlagvolumenäquivalent nimmt bei 3 Patienten zwischen 10,8 und 15,4 % zu, dagegen nimmt es bei 6 Patienten zwischen 4,1 und 20,3 % ab (Abb. 8). Für 5 Patienten läßt das Herzminutenvolumenäquivalent eine Zunahme zwischen 0,9 und 15,8 % erkennen, während es bei 4 Patienten eine Abnahme zwischen 3,3 und 27,4 % zeigt (Abb. 9).

Tab. 4

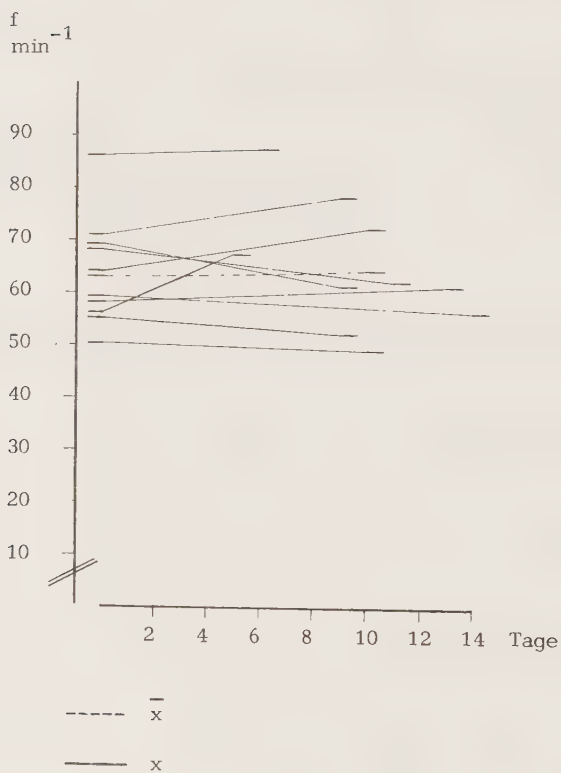
Verhalten der DIASTOLENDAUER, SYSTOLENDAUER und HERZFREQUENZ
unter einer Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

		vor Behandlung			nach Behandlung			n	t
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2		
Diastolendauer	D msec.	574	125,51	15753	554,55	141,43	20004	10	0,32 k.S. *
Systolendauer	QS msec.	389,05	25,85	668,60	398,65	35,04	1228,5	10	0,69 k.S. *
Herzfrequenz	f min. ⁻¹	63,6	10,40	108,16	64,50	11,78	138,76	10	0,18 k.S. *

* keine Signifikanz

Abb. 7

Verhalten der Frequenz
unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten



Tab. 5

Verhalten des HERZSCHLAGVOLUMEN-MEIN-ACTIVANTES und des HERZ-MINUTEN-ACTIVANTES unter einer Reihe von Versuchen bei unidirectioneller Patente

		vor Behandlung			nach Behandlung			n	t
		N	Q	$\bar{x}$	N	Q	$\bar{x}$		
Herzschlagvolumen-äquivalent	V, ml	82,09	27,09	73,86	77,04	23,44	54,75	9	0,12 k. S. *
Herzminutenvolumen-äquivalent	HMV lit.	4,958	1,28	4,648	4,816	1,20	4,44	9	0,24 k. S. *

* keine Signifikanz

Abb. 8

Verhalten des Herzschlagvolumenäquivalentes
unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

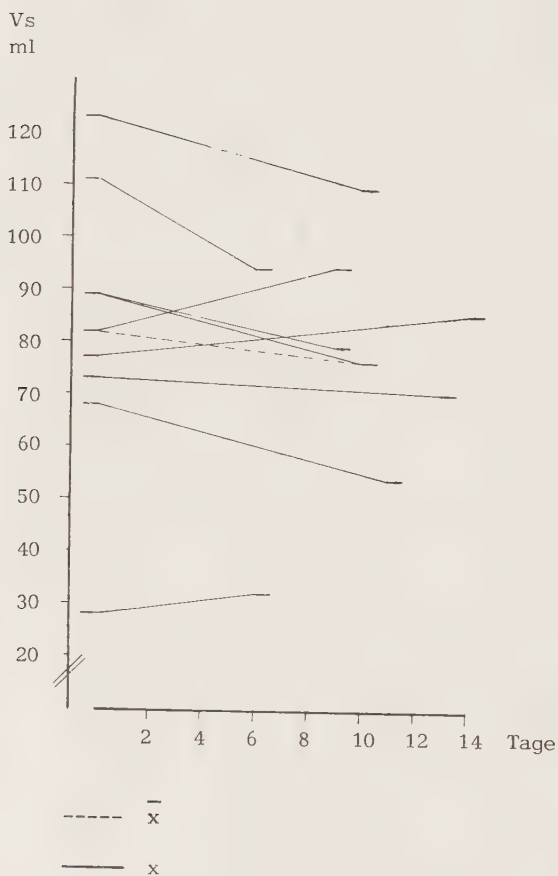
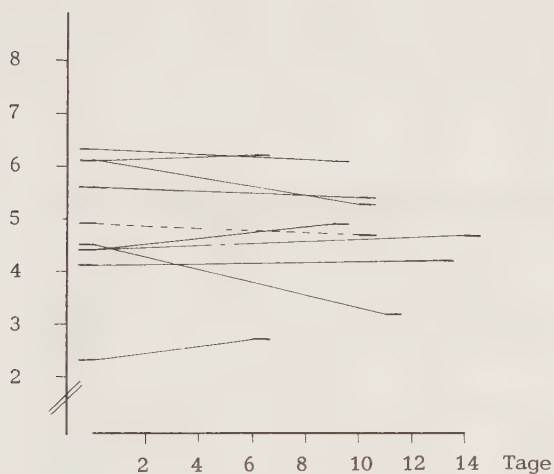


Abb. 9

Verhalten des Herzminutenvolumenäquivalentes
unter Gabe von Fendilin bei undigitalisierten Patienten

HMV
ltr.



----- x̄

———— x

4.2 Befunde unter dem Einfluß des Ca^{++} -Antagonisten bei herzinsuffizienten durch Digitalis rekompensierten Patienten

4.2.1 Verhalten der QI-time, Isovolumetric time, Left ventricular ejection time und Pre ejection period.

Die QI-time zeigt im Mittel eine Zunahme von 57,65 msec auf 58,55 msec. Die Left ventricular ejection time zeigt ebenfalls eine Zunahme von 266,20 msec auf 267,55 msec. Dagegen nehmen die Isovolumetric time von 60,40 msec auf 58,45 msec und die Pre ejection period von 118,05 msec auf 116,95 msec ab. Für die Mittelwertunterschiede dieser Parameter besteht keine Signifikanz (Tab. 6).

4.2.2 Verhalten der frequenzkorrigierten Systolendauer, Left ventricular ejection time und Pre ejection period.

Vergleicht man die Mittelwerte der jeweiligen Parameter miteinander, so zeigen von den frequenzkorrigierten Parametern die Systolendauer von 522,48 msec auf 522,90 msec und die Left ventricular ejection time von 378,06 msec auf 379,58 msec eine Zunahme, wogegen die Pre ejection period eine Abnahme von 144,36 msec auf 143,31 msec zeigt. Eine Signifikanz der Mittelwertunterschiede liegt auch hier nicht vor (Tab. 7).

Die Betrachtung der Einzelwerte jedes dieser 3 Parameter ergibt jedoch folgendes:

Die frequenzkorrigierte Systolendauer nimmt bei 4 Patienten zwischen 0,8 und 7,3 % zu und bei den restlichen 6 Patienten zwischen 0,5 und 5,6 % ab (Abb. 10). Die frequenzkorrigierte

Tab. 6

Verhalten der QI-TIME, ISOVOLUMETRIC TIME, LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME und PRE EJECTION PERIOD unter einer Gabe von fendilin bei digitalisierten Patienten

		vor Behandlung			nach Behandlung			n	t
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2		
QI-time	QI msec.	57,65	12,01	144,24	58,55	9,29	86,3	10	0,18 k.S.*
Isovolumetric time	IVT msec.	60,40	16,13	260,17	58,45	14,83	219,92	10	0,28 k.S.*
Left ventricular ejection time	LVET msec.	266,2	32,50	1056,3	267,55	36,41	1325,8	10	0,08 k.S.*
Pre ejection period	PEP msec.	118,05	15,46	239,1	116,95	14,94	223,3	10	0,07 k.S.*

* keine Signifikanz

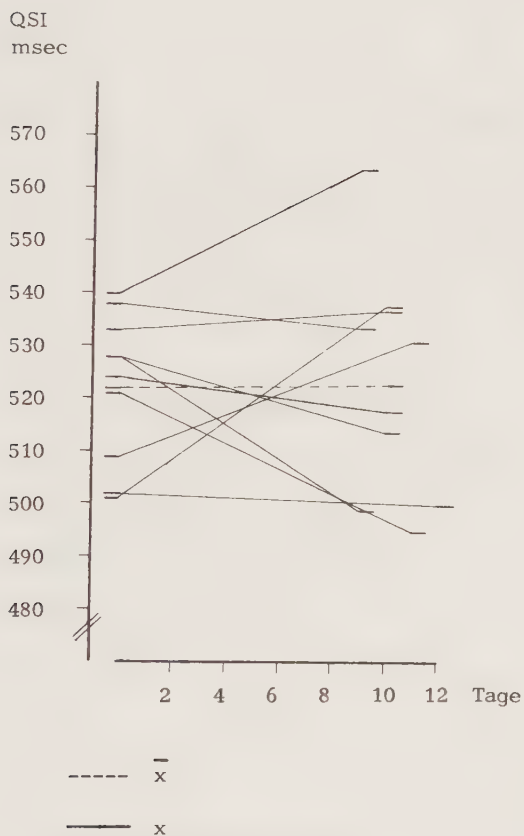
Tab. 7
Verhalten der SYSTOLENDAUER, LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME und PRE EJECTION PERIOD unter einer Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

		vor Behandlung				nach Behandlung			
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2	n	t
SYSTOLENDAUER frequenzkorrigiert	QS msec.	522,48	13,85	191,82	522,90	21,81	475,67	10	0,05 k.S. *
LEFT VENTRICULAR EJECTION TIME frequenzkorrigiert	LVET msec.	378,06	20,90	436,81	379,58	27,33	746,92	10	0,13 k.S. *
PRE EJECTION PERIOD frequenzkorrigiert	PEP msec.	144,36	14,63	214,03	143,31	15,84	250,90	10	0,15 k.S. *

* keine Signifikanz

Abb. 10

Verhalten der Systolendauer frequenzkorrigiert
unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten



Left ventricular ejection time zeigt bei 4 Patienten eine Zunahme zwischen 1,5 und 6,9 %, wogegen sie bei 6 Patienten eine Abnahme zwischen 0,1 und 5,6 % zeigt (Abb. 11). Für die frequenzkorrigierte Pre ejection period läßt sich an 3 Patienten eine Zunahme zwischen 0,2 und 8,8 % erkennen, während 7 Patienten eine Abnahme zwischen 1,3 und 6,6 % aufweisen (Abb. 12).

4.2.3 Verhalten der hämodynamischen Quotienten.

Der Mittelwert des hämodynamischen Quotienten LVET/PEP nimmt von 2,295 auf 2,337 zu, während die Mittelwerte der hämodynamischen Quotienten PEP/LVET von 0,450 auf 0,446, RRd/IVT von 1,516 auf 1,489 und Vs/LVET von 0,267 auf 0,251 eine Abnahme zeigen. Auch hier läßt sich keine Signifikanz feststellen (Tab. 8).

Betrachtet man hierzu die Fallstatistik von PEP/LVET, RRd/IVT und Vs/LVET, so nimmt PEP/LVET bei 3 Patienten zwischen 0,8 und 10,1 % zu, während er bei 6 Patienten zwischen 0,2 und 14,1 % abfällt (Abb. 13). RRd/IVT zeigt für 4 Patienten eine Zunahme zwischen 8,4 und 29,9 %, wogegen er für 6 Patienten eine Abnahme zwischen 1,6 und 36,1 % zeigt (Abb. 14). Im Verhalten von Vs/LVET läßt sich bei 5 Patienten eine Zunahme zwischen 2 und 18,8 % und eine Abnahme zwischen 2,1 und 40,1 % ebenfalls bei 5 Patienten erkennen (Abb. 15).

4.2.4 Verhalten der Diastolendauer, Systolendauer und der Herzfrequenz.

Der Einfluß des Ca^{++} -Antagonisten äußert sich im Mittel bei

Abb. 11

Verhalten der Left ventricular ejection time frequenzkorrigiert
unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

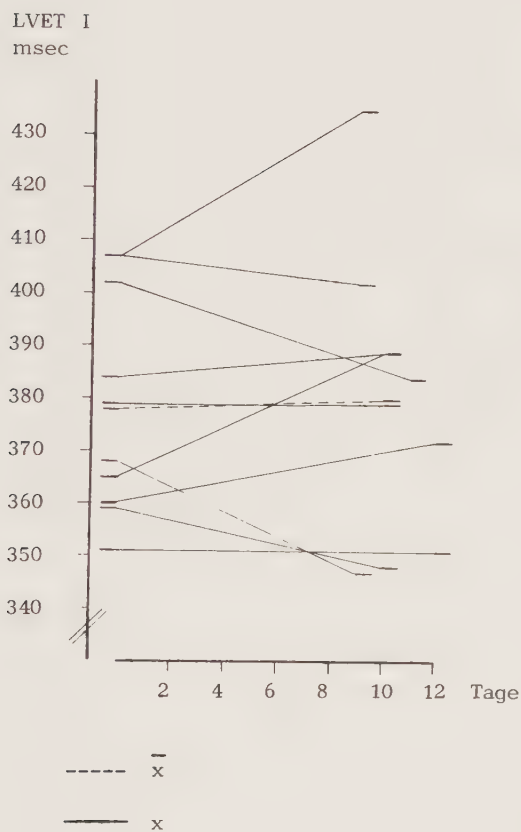
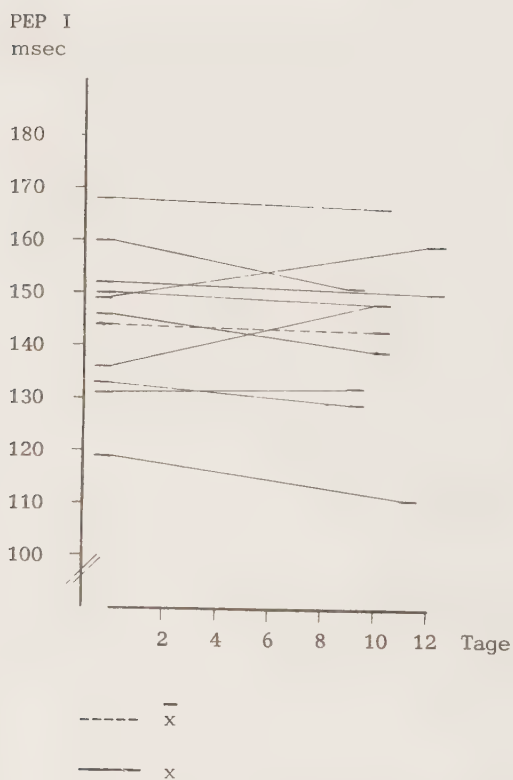


Abb. 12

Verhalten der Pre ejection period frequenzkorrigiert
unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten



Tab. 8
Verhalten der LVET/PEP, PEP/LVET, RRd/IVT und Vs/LVET
unter einer Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

	vor Behandlung				nach Behandlung				
	$\bar{x}$	σ	σ^2		$\bar{x}$	σ	σ^2	n	t
LVET/PEP	2,295	0,47	0,22		2,337	0,55	0,302	10	0,17 k.S. *
PEP/LVET	0,450	0,08	0,0064		0,446	0,09	0,0081	10	0,07 k.S. *
RRd/IVT	1,516	0,65	0,422		1,489	0,59	0,348	10	0,09 k.S. *
Vs/LVET	0,267	0,08	0,0064		0,251	0,06	0,0036	10	0,50 k.S. *

* keine Signifikanz

Abb. 13

Verhalten von PEP/LVET

unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

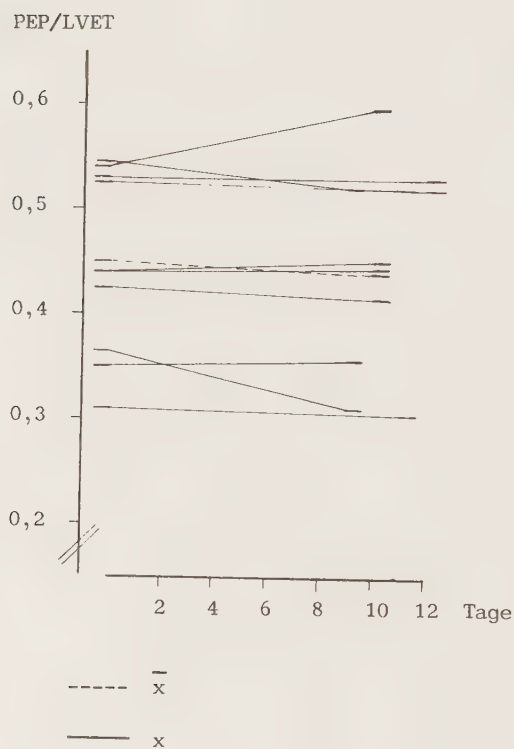


Abb. 14

Verhalten von RRd/IVT

unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

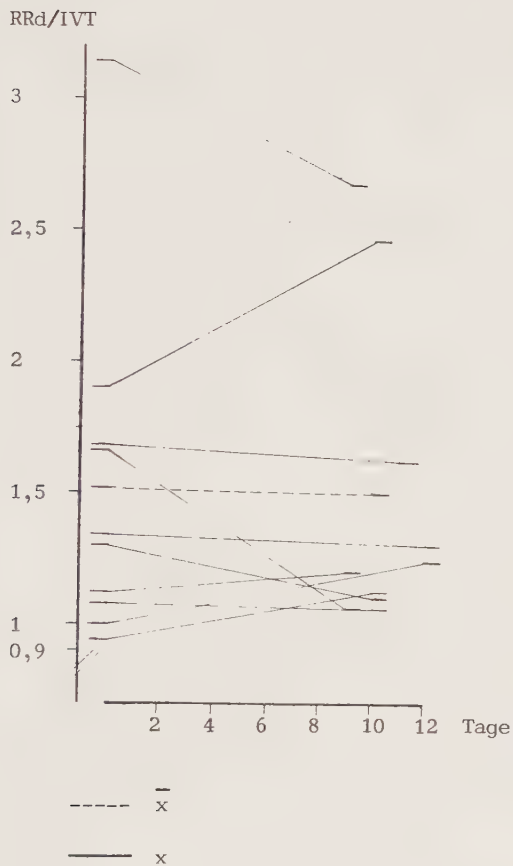
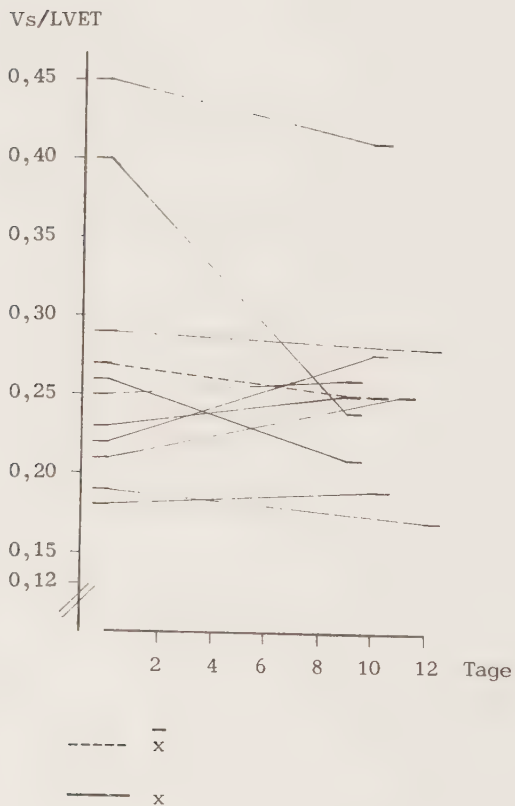


Abb. 15

Verhalten von $V_s/LVET$

unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten



der Diastolendauer in einer Abnahme von 577,20 msec auf 557,05 msec, bei der Systolendauer in einer Zunahme von 384,30 msec auf 384,55 msec und bei der Herzfrequenz auch in einer Zunahme von $65,80 \text{ min}^{-1}$ auf $65,90 \text{ min}^{-1}$. Diese Mittelwertunterschiede sind nicht signifikant (Tab. 9).

Dazu liefert die Fallstatistik in Bezug auf die Frequenz folgende Ergebnisse:

Bei 6 Patienten zeigt sie eine Zunahme zwischen 5,5 und 32,7 %, während sie bei 4 Patienten zwischen 10,8 und 25,4 % abnimmt (Abb. 16).

4.2.5 Verhalten des Herzschlagvolumen- und des Herzminutenvolumenäquivalentes.

Unter Fendilingabe zeigen das Herzschlagvolumenäquivalent von 71,54 ml auf 66,93 ml und das Herzminutenvolumenäquivalent von 4,613 ltr auf 4,316 ltr eine Abnahme ihrer Mittelwerte, die nicht signifikant sind (Tab. 10).

Dabei zeigen die Einzelwerte dieser beiden Parameter folgendes Verhalten:

Das Herzschlagvolumenäquivalent nimmt bei 5 Patienten zwischen 1,3 und 18,6 % zu, dagegen nimmt es bei 5 Patienten zwischen 5,1 und 30,1 % ab (Abb. 17). Für 5 Patienten läßt das Herzminutenvolumenäquivalent eine Zunahme zwischen 0,3 und 29,3 % erkennen, während es bei 5 Patienten eine Abnahme zwischen 4,3 und 41,2 % zeigt (Abb. 18).

Tab. 9

Verhalten der DIASTOLENDAUER, SYSTOLENDAUER und HERZFREQUENZ
unter einer Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

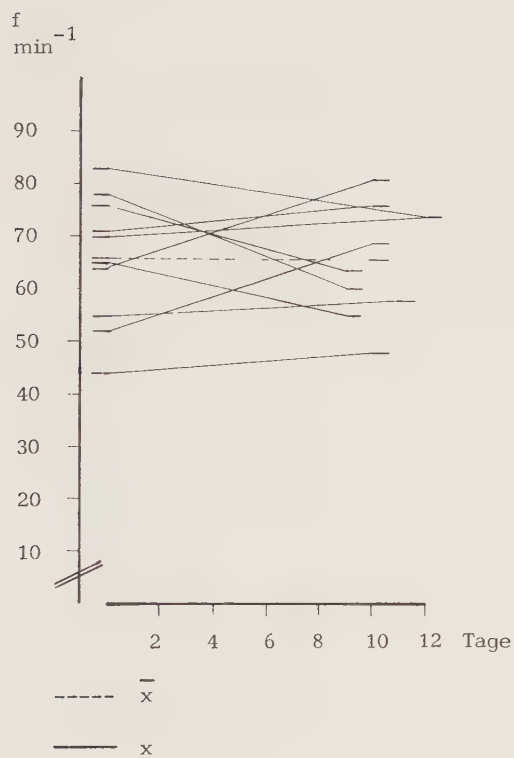
		vor Behandlung			nach Behandlung			n	t
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2		
Diastolendauer	D msec.	577,20	166	27556	557,05	137,8	18999	10	0,29 k.S. *
Systolendauer	QS msec.	384,30	33,03	1091,6	384,55	32,36	1047,6	10	0,01 k.S. *
Herzfrequenz	f -1 min.	65,80	12,38	153,26	65,90	10,59	112,14	10	0,019 k.S. *

* keine Signifikanz

Abb. 16

Verhalten der Frequenz

unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten



Tab. 10

Verhalten des HERZSCHLAGVOLUMENÄQUIVALENTES und des HERZ MINUTENVOLUMEN-ÄQUIVALENTES unter einer Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten

		vor Behandlung			nach Behandlung			n	t
		$\bar{x}$	σ	σ^2	$\bar{x}$	σ	σ^2		
Herzschlagvolumen-äquivalent	Vs ml	71,54	25,90	670,81	66,93	16,29	205,36	10	0,47 k.S.*
Herzminutenvolumen-äquivalent	HMV ltr.	4,613	1,69	2,856	4,316	0,92	0,846	10	0,48 k.S.*

* keine Signifikanz

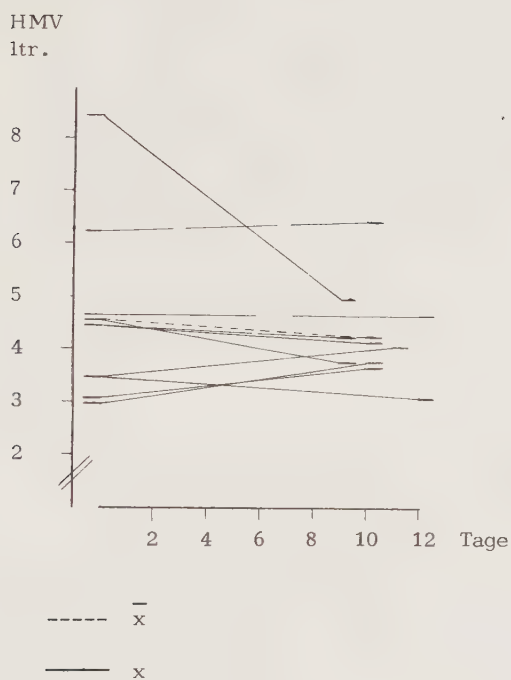
Tab. 11

Zusammenstellung über das Verhalten von PEP I, LVET I, HMV und PEP/LVET unter Ca^{++} -Antagonisten Therapie bei digitalisierten und undigitalisierten Patienten

		undigitalisiert	digitalisiert
n		10	10
PEP I	Zunahme	6	3
	Abnahme	4	7
n		10	10
LVET I	Zunahme	6	4
	Abnahme	4	6
n		9	10
HMV	Zunahme	5	5
	Abnahme	4	5
n		10	9
PEP/LVET	Zunahme	7	3
	Abnahme	3	6

Abb. 18

Verhalten des Herzminutenvolumenäquivalentes
unter Gabe von Fendilin bei digitalisierten Patienten



4.3 Langzeitbeobachtung nach mehrwöchiger Gabe des Ca^{++} -Antagonisten bei nichtdigitalisierten und durch Digitalis rekompensierten herzinsuffizienten Patienten

4.3.1 Verhalten der frequenzkorrigierten Left ventricular ejection time.

2 digitalisierte Patienten zeigen nach der dritten Untersuchung eine geringe Steigerung dieses Parameters nach einer anfänglichen Zunahme. Ein digitalisierter Patient läßt nach der dritten Untersuchung einen geringen Abfall der anfänglichen Zunahme dieses Parameters erkennen. Ein digitalisierter Patient weist nach anfänglichem Abfall eine geringe Steigerung dieses Parameters auf, während der letzte digitalisierte Patient eine geringe Steigerung dieses Parameters nach dem anfänglichen Abfall aufweist. Von den 2 undigitalisierten Patienten zeigen nach anfänglichem Anstieg dieses Parameters der eine eine geringe Zunahme, während der andere eine geringe Abnahme zeigt (Abb. 19).

4.3.2 Verhalten der frequenzkorrigierten Pre ejection period.

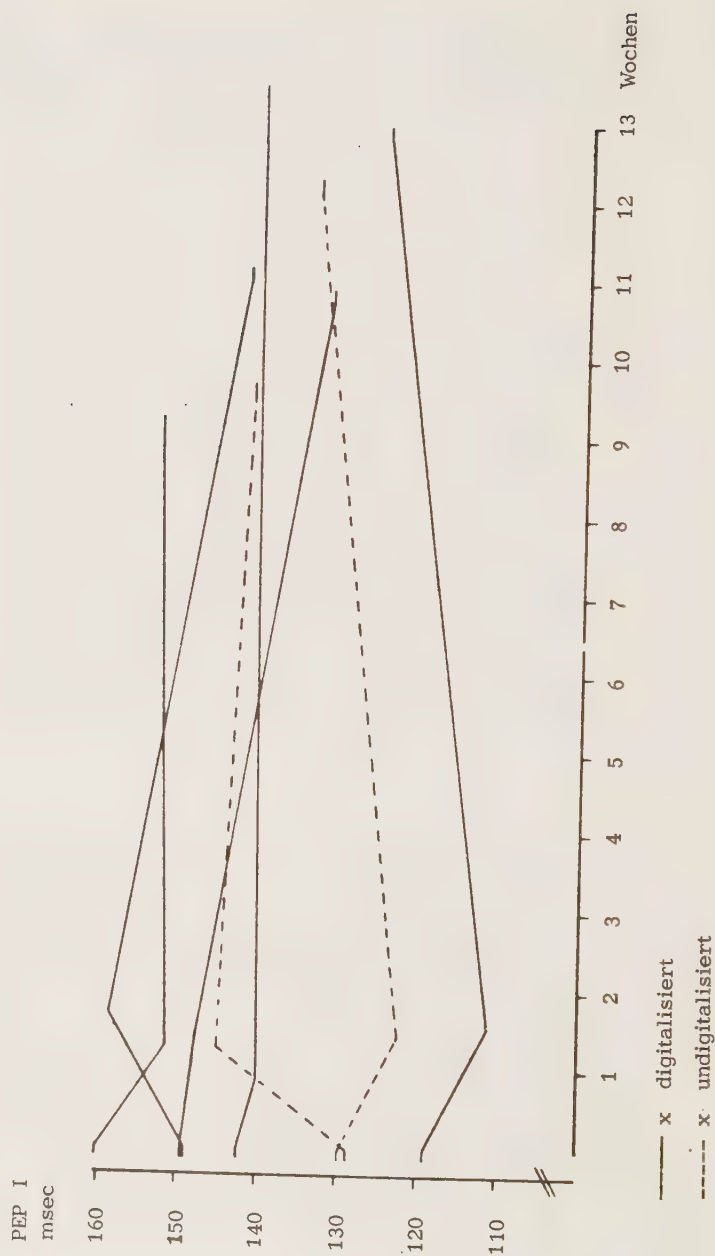
Ein digitalisierter Patient zeigt nach anfänglicher Zunahme dieses Parameters eine Abnahme. Von 4 digitalisierten Patienten, die anfänglich eine Abnahme dieses Parameters erkennen lassen, zeigen 3 später eine Zunahme und ein Patient eine Abnahme. Ein undigitalisierter Patient zeigt nach anfänglicher Zunahme eine Abnahme, wogegen es sich bei dem zweiten undigitalisierten Patienten genau umgekehrt verhält (Abb. 20).

Verhalten der Left ventricular ejection time frequenzkorrigiert
unter mehrwöchiger Gabe von Fendilin bei undigitalisierten und digitalisierten Patienten

LVET I
msec



Verhalten der Pre ejection period frequenzkorrigiert
unter mehrwöchiger Gabe von Fendilin bei undigitalisierten und digitalisierten Patienten



5. DISKUSSION

Von den Substanzen, die sich als sogenannte Ca^{++} -Antagonisten erwiesen haben, kamen bisher Fendilin, Nifedipin, Verapamil und Prenylamin zum therapeutischen Einsatz. Über ihre Auswirkung auf die Koronargefäßdilatation und Erfolge bei der Behandlung der Koronarinsuffizienz wurde mehrfach berichtet. Dagegen ist über ihre Auswirkungen auf die Inotropie des Herzens bisher wenig bekannt, wenn man von tierexperimentellen Untersuchungen absieht. Aus diesen tierexperimentellen Versuchen geht hervor, daß die Ca^{++} -Antagonisten über eine Hemmung der Ca^{++} -abhängigen Entkoppelung des Myocardes eine negative Inotropie bewirken.

So berichtete Fleckenstein (17), Schaumann (48) und Lindner (35, 36) über eine negativ inotrope Wirkung von dem Ca^{++} -Antagonisten Prenylamin. Fleckenstein (17) fand, daß am Herz-Lungen Präparat des Meerschweinchens unter großen Dosen von Prenylamin eine Kontraktilitätsabnahme, Minderung des Schlagvolumens, Steigerung der Restblutmenge im linken Ventrikel, eine Blutdrucksenkung und eine Steigerung des venösen Blutdruckes erfolgte. Ferner berichtete er über eine zweiphasische Wirkung von Prenylamin, d. h. daß initial für einige Minuten eine positive Inotropie am Herzen auftritt und dann erst die negative Inotropie folgt. Dieselbe negativ inotrope Wirkung bestätigten auch Lindner und Schaumann im Tierversuch. Dabei stellte Lindner fest, daß sich die negativ inotrope Wirkung erst bei höheren Dosen richtig bemerkbar macht (35, 36). Diese für Prenylamin im Tierversuch gefundenen Ergebnisse gelten im großen und ganzen auch für Verapamil. Fleckenstein (12, 17) fand im Tierversuch ebenso wie bei Prenylamin eine negative Inotropie unter hohen Dosen und gleichfalls eine zweiphasische Wirkung. Eine negativ inotrope Wirkung

von Verapamil wurde experimentell ebenfalls von Nayler und Szeto (40), Nayler et alii (41) und von Sing et alii (49) nachgewiesen.

Über die Auswirkungen von Nifedipin auf die Inotropie existieren auch Tierversuche. Fleckenstein (18) stellte dabei im Tierversuch am isolierten Kaninchen-Papillarmuskel eine negative Inotropie fest. Ebenfalls eine negativ inotrope Wirkung *in vitro* am isolierten Papillarmuskel des Meerschweinchens bemerkte W. Vater (55), die er aber nicht *in situ* am Herz-Lungenpräparat des Meerschweinchens-Präparates in derselben starken Ausprägung wie *in vitro* fand. Dies führte er auf eine erhöhte Bluteiweißbindung von Nifedipin zurück. Im Vergleich von narkotisierten und wachen Tieren fand er am narkotisierten Tier eine negative Inotropie, die am wachen Tier nicht bestand. Diese Diskrepanz führte er auf eine sympathische Gegenregulation, ausgelöst über die Pressorezeptoren und das Vasomotorenzentrum, zurück, die am narkotisierten Tier gedämpft ist und am wachen Tier die negative Inotropie von Nifedipin durch Catecholamin-Freisetzung ausgleicht. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Raff (45), der am isolierten Meerschweinchenherzen eine negative Inotropie feststellte, wogegen bei ihm am narkotisierten Tier die negative Inotropie nicht bestand. Dies begründete er unter anderem mit einer sympathischen Gegenregulation. Als Erklärung für das Fehlen der negativen Inotropie am narkotisierten Tier im Gegensatz zu Vater's Ergebnissen am narkotisierten Tier dürfte wohl eine zu geringe Dosis gelten, die bedingt wird durch das Eiweißbindungsvermögen von Nifedipin (55), die damit nur eine geringe negative Inotropie hervorruft und somit auch noch durch eine gedämpfte sympathische Gegenregulation ausgeglichen werden kann.

Über Fendilin wird ebenfalls im Tierversuch von einer negativen Inotropie berichtet. Fleckenstein (16) fand hierbei am Papillarmuskelstreifen von Kaninchen und Meerschweinchen eine negative Inotropie. Zu denselben Ergebnissen kam auch Kukovetz (31).

Nach all diesen Ergebnissen, die im Tierversuch für eine negative Inotropie dieser Substanzen sprechen, stellt sich die Frage, ob beim Menschen die Ca^{++} -Antagonisten unter therapeutischer Dosierung als Koronartherapeutika nicht die Kontraktilität des Herzens so stark senken, daß ihr Einsatz in der Therapie fragwürdig wird.

Nach Fleckenstein (13) betragen die koronartherapeutischen Dosen 1/3 bis 1/10 der Dosen, die am Herzen in situ zu negativ inotropen Effekten führen. Also dürften die Ergebnisse klinischer Untersuchungen über die Auswirkungen von Ca^{++} -Antagonisten auf die Inotropie keine Änderungen der Inotropie aufzeigen. Dies ist besonders wichtig für die Therapie in Verbindung mit Digitalis, da eine negative Inotropie unter Ca^{++} -Antagonisten eine Erhöhung der Digitalisdosis erfordern würde.

Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse sprechen gegen eine sichere negative Inotropie und damit gegen eine notwendig werdende Erhöhung der Digitalisdosis unter Therapie mit einem Ca^{++} -Antagonisten (hier Fendilin). So konnte gezeigt werden, daß die einzelnen Parameter weder im Mittel eine statistisch signifikante Änderung (Tabelle 1 - 10) noch eine gerichtete Änderung der Einzelergebnisse (Abb. 1 - 20) sowohl unter Therapie mit einem Ca^{++} -Antagonisten als auch unter Therapie eines Ca^{++} -Antagonisten in Kombination mit Herzglykosiden aufweisen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Fiegel (9) und Neeser (42) in klinischen Untersuchungen, die unter Kombinationstherapie

eines Ca^{++} -Antagonisten (Fendilin) mit einem Herzglykosid (-Acetyldigoxin) feststellten, daß keine Erhöhung der Glykossiddosis bei Kombinationstherapie mit einem Ca^{++} -Antagonisten notwendig ist. Daraus kann man den Schluß ziehen, daß der Ca^{++} -Antagonist keine Veränderung im Sinne einer wesentlichen negativen Inotropie bewirkt.

Dieselbe Beobachtung machte Nossen (43) an einem anderen Ca^{++} -Antagonisten (Prenylamin), wobei er feststellte, daß dieser Ca^{++} -Antagonist, während gleichzeitiger Anwendung mit einem Glykosid, dessen positive Inotropie nicht beeinflußt und deshalb ebenfalls keine negative Inotropie bewirkt.

Von Nifedipin existiert eine größere Anzahl von Untersuchungen über das Verhalten der Inotropie. So beschreiben Ebner (7), Osten (44) und Békés (2) in klinischen Studien eine unbedeutende Senkung der Kontraktilität und Hagel (20) ein Fehlen der Änderung der Kontraktilität unter Nifedipin. Dagegen bemerkte Kaltenbach (24) eine leichte Steigerung der Kontraktilität, die aber reflektorisch infolge des Abfalls des peripheren Widerstandes über α -Rezeptoren vermittelt werden soll (27, 38, 39).

Über Verapamil gibt es einige klinische Untersuchungen, die am Menschen unter normalen Dosen weder in Ruhe (47) noch bei Belastung (1) eine negativ inotrope Wirkung nachgewiesen haben.

Wie am Beispiel des Fendilin gezeigt werden konnte, bewirken die Ca^{++} -Antagonisten am Menschen keine wesentliche Veränderung der Kontraktilität. Dieses gilt allerdings nur mit Einschränkung auch für Nifedipin, da es aufgrund seines stärkeren vasodilatierenden Effektes gegenüber den anderen Ca^{++} -Antagonisten reflektorisch über die Barorezeptoren den kardialen Sympathikotonus erhöhen kann, so daß theoretisch eine Zunahme der Kontraktilität daraus resultieren kann.

Grundsätzlich läßt sich das von Fleckenstein (13) erwartete Ergebnis - einer nicht auftretenden Veränderung der Kontraktilität am Menschen unter Behandlung mit einem Ca^{++} -Antagonisten in therapeutischer Dosierung - durch die klinischen Untersuchungen bestätigen.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

Die von Fleckenstein im Tierversuch gefundene Herabsetzung der Kontraktilität unter Fendilingabe konnte in unseren Untersuchungen am Patienten nicht festgestellt werden.

Es spricht daher nichts gegen die Anwendung von Fendilin in dieser Dosierung (4x 50 mg) als Koronartherapeutikum, da bei dieser Dosierung keine Gefahr einer Verschlechterung der Myokardfunktion besteht.

Bei der Verwendung von Fendilin in Kombination mit Herzglykosiden besteht ebenfalls bei dieser Dosierung von 4x 50 mg Fendilin keine Gefahr einer Verschlechterung der Myokardfunktion und damit eines Abgleitens in eine Herzinsuffizienz, womit also bei einer Kombinationsbehandlung mit Fendilin und Herzglykosiden keine Erhöhung der Dosis des Herzglykosides aufgrund eines negativ inotropen Einflusses von Fendilin auf das Herz notwendig wird.

Daraus läßt sich schließen, daß die Ca^{++} -Antagonisten sowohl bei alleiniger Anwendung als Koronartherapeutika als auch bei Kombinationsbehandlung mit Herzglykosiden zur Vermeidung glykosidbedingter Gefäßspasmen keine Kontraktilitätsminderung bewirken - wie die Ergebnisse dieser Arbeit speziell für Fendilin und ähnliche Ergebnisse anderer klinischer Untersuchungen über die Ca^{++} -Antagonisten, Prenylamin, Verapamil und Nifedipin zeigen - und somit die Ca^{++} -Antagonisten ohne Befürchtung einer Minderung der Myokardfunktion, die besonders bei herzinsuffizienten Patienten, die mit Herzglykosiden wieder kompensiert worden sind, von Interesse ist, gegeben werden können.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei 10 undigitalisierten und 10 digitalisierten Patienten, die an verschiedenen Herzkrankheiten leiden, vor und nach durchschnittlich 10-tägiger Gabe von 4x 50 mg Fendilin die systolischen Zeitintervalle, frequenzkorrigiert (nach Weissler) und unkorrigiert, gemessen. Ferner wurden die Diastolendauer, die Isovolumetric time, die QI-time, die Herzfrequenz, das Herzschlagvolumenäquivalent, das Herzminutenvolumenäquivalent und die hämodynamischen Quotienten LVET/PEP, PEP/LVET, RRd/IVT und Vs/LVET gemessen.

Bei 5 digitalisierten und 2 undigitalisierten Patienten wurde zusätzlich nach 9 - 13 Wochen Fendilingabe erneut die Hämodynamik des Herzens unter dem Aspekt einer Langzeituntersuchung bestimmt.

Die Untersuchung ergab folgendes:

1. Bei den undigitalisierten Patienten zeigte keiner der vorhergenannten Parameter unter Gabe des Ca^{++} -Antagonisten weder im Mittel eine signifikante Änderung auf dem 5%-Niveau (Tab. 1 - 5), noch eine gerichtete Veränderung in der Fallstatistik (Abb. 1 - 9).
2. Bei den wegen einer manifesten Herzinsuffizienz durch eine Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden rekompensierten Patienten zeigte ebenfalls keiner dieser Parameter unter der Gabe des Ca^{++} -Antagonisten weder im Mittel eine signifikante Änderung auf dem 5%-Niveau (Tab. 6 - 10), noch eine gerichtete Veränderung in der Fallstatistik (Abb. 10 - 18).
3. Die Langzeituntersuchung läßt sowohl bei den undigitalisierten als auch bei den wegen einer manifesten Herzin-

suffizienz mit Herzglykosiden rekompensierten Patienten weder im Vergleich zu den Meßergebnissen vor der Gabe des Ca^{++} -Antagonisten, noch im Vergleich zu den Ergebnissen nach 10-tägiger Gabe des Ca^{++} -Antagonisten eine erhebliche und gerichtete Veränderung der Parameter für die Hämodynamik des Herzens erkennen (Abb. 19 - 20).

Eine Interpretation des Verhaltens dieser Parameter läßt den Schluß zu, daß sich die Kontraktilität des Herzens sowohl nach Gabe von 4x 50 mg Fendilin allein, als auch nach Gabe von 4x 50 mg Fendilin zusätzlich zur Gabe von Herzglykosiden nicht verändert.

Damit lassen sich die in Tierversuchen gefundenen Ergebnisse, einer Senkung der Kontraktilität, nicht bestätigen. Allerdings wurde bei den Tierversuchen darauf hingewiesen, daß die Kontraktilitätsminderung nur bei einem Mehrfachen der Dosis auftrat, die an den Koronargefäßen eine Dilatation bewirkt hatte (13). Es wird daher die fehlende Kontraktilitätsminderung unter Behandlung mit einem Ca^{++} -Antagonisten auf eine zu geringe Dosis zurückgeführt, die für die Koronargefäßdilatation jedoch im therapeutischen Bereich liegt.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung, speziell über Fendilin, und ähnlicher Ergebnisse bei klinischen Untersuchungen über die anderen Ca^{++} -Antagonisten Prenylamin, Verapamil und Nifedipin, die keine Minderung der Kontraktilität unter Gabe des jeweiligen Ca^{++} -Antagonisten nachweisen konnten, sind die Ca^{++} -Antagonisten sowohl zur Anwendung als Koronartherapeutika als auch zur Kombinationsbehandlung mit Herzglykosiden zur Vermeidung glykosidbedingter Gefäßspasmen geeignet, ohne daß man eine Senkung der Kontraktilität und daher eventuell Kompli-

kationen bei mit Herzglykosiden rekompensierten, herzinsuffizienten Patienten erwarten muß, die zur Erhöhung der Glykosiddosis zwingen würden.

8. LITERATUR

1. Atterhög, J.-H., Ekelund, L.-G.
The effect of verapamil on haemodynamics in healthy subjects
at rest and during exercise.
In: Symposium on Arrhythmias. Isoptin (Ed. by J.-H. Atterhög,
A. Haakana and B. Norling), Editio Cantor, Aulendorf,
p 51 (1974).
2. M. Békés, M. György
Nichtinvasive Befunde am Herzen unter Adalat-Einfluß.
Münchener Medizinische Wochenzeitschrift 119, 36 (1977).
3. Blumberger, Kj.
Die Anspannungszeit und Austreibungszeit beim Menschen.
Z. Kreisl.-Forsch. 6, 203 (1940).
4. Blumberger, Kj.
Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen.
Erg. inn. Med. 62, 424 (1942).
5. Blumberger, Kj.
Die Herzdynamik in der klinischen Diagnostik.
In: 1. Freiburger Colloquium für Kreislaufmessungen.
Banaschewski, München-Gräfeling (1958).
6. Blumberger, Kj.
Die Funktionsdiagnostik des Herzens.
In: 5. Freiburger Symposion, hsg. von H. Klepzig, Berlin-
Göttingen-Heidelberg (1958).

7. Ebner, F.
Problemkern myokardialer Sauerstoffverbrauch.
Ärztliche Praxis 28, 2713 (1976).
8. Emmerich, J., H. Klepzig und H. Reindell
Zur Frage der klinischen Bedeutung einer Unterteilung der
Anspannungszeit des linken Ventrikels in Umformungszeit
und Druckanstiegszeit.
Arch. Kreislaufforsch. 24, 177 (1956).
9. Fiegel, G.
Der therapeutische Effekt von Digosensit auf die koronare
Herzkrankheit.
(Publikation in Vorbereitung).
10. Fleckenstein, A.
Physiologie und Pharmakologie der transmembranären Natrium-,
Kalium- und Calcium-Bewegung.
Arzneim.-Forsch. 22, 2019 (1972).
11. Fleckenstein, A.
Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität
und Tonus des Myokards.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 81 (1964).
12. Fleckenstein, A.
Die Zügelung des Myocardstoffwechsels durch Verapamil-An-
griffspunkte und Anwendungsmöglichkeiten.
Arzneimittel-Forsch. 20, 1317 (1970).

13. Fleckenstein, A.
Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen Ca^{++} -antagonistischer
Koronartherapeutika.
Med. Klin. 70, 1665 (1975).
14. Fleckenstein, A., Fleckenstein-Grün, G., Janke, J. und
Frey, M.
Kardiovaskuläre Grundwirkungen der Ca^{++} -Antagonisten und
deren therapeutischer Wert in Kombination mit Herzglykosiden.
Geriatric 7, 269 (1977).
15. Fleckenstein, A. und Fleckenstein-Grün, G.
Zur kombinierten Anwendung von Herzglykosiden und Ca^{++} -
Antagonisten.
Arzneim.-Forsch. 27, 736 (1977).
16. Fleckenstein, A., Fleckenstein-Grün, G. und Y.K. Byon unter
Mitarbeit von G. Courret
Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen des Ca^{++} -antagonistischen
Koronartherapeutikums Fendilin.
Arzneim.-Forsch. 27, 562 (1977).
17. Fleckenstein, A., Kammermeier, H., Döring, H.J. und H.J.
Freund
Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit
gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Preny-
lamin und Iproveratril.
Kreisl.-Forsch. 56, 716, 839 (1967).

18. Fleckenstein, A., H. Tritthart, H.J. Döring, Y.K. Byon
Bay a 1040 - ein hochaktiver Ca^{++} -antagonistischer Inhibitor
der elektromechanischen Koppelungsprozesse im Warmblüter-
myokard.
Arzneim.-Forsch. 22, 22 (1972).
19. Gärtner, U., A. Schief, I. Rentsch
Impedanzcardiographie im Rahmen der cardiologischen Intensiv-
medizin.
Herz/Kreisl. 7, 187 (1975).
20. Hagel, F.K.
Zur konservativen Therapie der Angina pectoris mit Nifedipin
(Adalat).
Fortschritte der Medizin 93, 1118 (1975).
21. Hartung, E., R. Purschke, R. Henning, P. Bruckner, H. Wüst,
M. Zindler
Die Impedanz-Kardiographie (thoracale Plethysmographie),
eine neue, nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Herz-
leistung: Anaesthesiol.
Wiederbel. 93, 107 (1975).
22. Hiltmann, W., W. Kollmeier, W. Stegaru, H.J. Schaumann
Vergleichende Untersuchungen von Herzzeitvolumina mit der
Impedanzcardiographie und invasiven Methoden.
Verh. dt. Ges. inn. Med. Wiesbaden (1974).
23. Holldack, K.
Die Bedeutung der "Umformungszeit und Druckanstiegszeit" für
die Herzdynamik.
Dtsch. Arch. klin. Med. 198, 71 (1951).

24. Kaltenbach, M., H.J. Becker, G. Kober und A. Loos
Veränderungen der Hämodynamik des linken Herzens unter der
Wirkung von Nifedipine (Bay a 1040) im Vergleich mit Nitro-
glycerin.
Arzneim.-Forsch. 22, 362 (1972).
25. Kempter, B.E., J. Apitz, A.A. Schmalz, E. Eppe
Die Bestimmung des Schlag- und Herzminutenvolumens mit
Hilfe des Impedanz-Cardiogramms bei herzgesunden Kindern.
Herz/Kreisl. 6, 640 (1974).
26. Knapp, E., A. Aigner, P. Baumgartl und E. Raas
Zur Frage der Frequenzabhängigkeit systolischer Kreislauf-
zeiten und daraus berechneter Indizes.
Zeitschr. Kreislaufforsch. 61, 492 (1971).
27. Kroneberg, G.,
Pharmakologie of Nifedipine.
2 nd International Adalat Symposium. Ed. by W. Lochner,
W. Braasch, G. Kroneberg, Springer-Verlag Berlin 12
(1975).
28. Kubicek, W.G., I.N. Karnegis, R.P. Patterson, D.A. Witsoe,
R.H. Mattson
Development and evaluation of an impedance cardiac output
system.
Aerosept. Med. 37, 1208 (1966).

29. Kubicek, W.G., R.P. Patterson, R.C. Lillehei, A.H.L.
From, A. Castaneda, R. Ersek
Impedance cardiography as a noninvasive means to monitor
cardiac function.
J. Amer. Med. Ass. 4, 79 (1970).

30. Kubicek, W.G., R.P. Patterson, D.A. Witsoe
Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring
cardiac function and other parameters of the cardiovascular
system.
N.A.S.A. Report No. NAS 9, 4500 (1968).

31. Kukovetz, W.R.
Wirkung von Fendilin auf Herz und glatte Muskulatur.
Arzneim.-Forsch. 26, 1321 (1976).

32. Lang, E., O.E. Durst, A. Weikl, P. Denzl, R. Kessel,
W. Wieluch, K.v. Nieder
Impedanzkardiographie, Bedeutung der Methode und ihre
Grenzen.
Münch. med. Wschr. 39, 116 (1974).

33. Lang, E.
Der Einfluß von Widerstands- und Volumenbelastung auf die
systolischen Kontraktionszeiten des rechten und linken Her-
zens.
Arch. Kreislaufforsch. 66, 1 (1971).

34. Lang, E.
Der Einfluß der Pulsfrequenz auf die Kontraktionsphasen
des Herzens.
Z. Kreisl.-Forsch. 54, 479 (1965).

35. Lindner, E.
Pharmakologie und klinische Wirkungen von Segontin
(Prenylamin).
Herz/Kreislauf 5, 242 / 7, 288 (1973).
36. Lindner, E.
Phenyl - propyl - diphenyl-propyl-amin, eine neue Substanz
mit coronargefäßweiternder Wirkung.
Arzneimittelforsch. 19, 15 (1969).
37. Loewi, O.
Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calcium-
wirkung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 82,
131 (1967).
38. Lohmöller, R., Lydtin, H.
Untersuchungen über das hämodynamische Wirkungsprofil von
Nifedipine (Bay a 1040) vor und nach kardialer Sympathikus-
blockade durch Practolol.
(IC/50172) Int. J. Clin. Pharmacol. 8, 118 (1973).
39. Lydtin, H., Lohmöller, G., Lohmöller R., Walter, I.
Haemodynamic studies on nifedipin in man.
1 st international Nifedipine "Adalat" Symposium, ed. by
Koroku Hashimoto, eiichi Kimura, Tachio Kobayashi.
University of Tokyo Press. 97 (1975).
40. Nayler, W.G. & Szeto, J.
Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization an
calcium exchangeability in mammalian heart muscle.
Cardiovascular Research. 6, 120 (1972)

41. Nayler, W.G., Mc Innes, I., Swann, I.B., Price, J.H.,
Carson, V., Race, D. & Lowe, T.E.
Some effects of iproveratril (Isoptin) on the cardiovascular-
system.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
161, 247 (1968a).
42. Neeser, H. und B. Schneider
Medikamentöse Therapie der myokardialen und koronaren
Insuffizienz - gekreuzter Doppelblindversuch.
Der praktische Arzt 5, 213 (1976).
43. Nossen, J.
Ergebnisse einer Doppelblindstudie mit Segontin-Digoxin bei
der koronaren Herzkrankheit.
MMW 119, 159 (1977).
44. Osten, H.
Über die Wirkung des Nifedipin (Adalat) auf den peripheren
Strömungswiderstand bei Koronarkranken.
Therapiewoche 27, 5865 (1977_).
45. Raff, W.K.
Untersuchungen mit Nifedipin einer coronargefäßerweiternden
Substanz mit schneller sublingualer Wirkung.
Arzneim.-Forsch. 22, 33 (1972).
46. Repke, K.
Über den biochemischen Wirkungsmodus von Digitalis.
Klin. Wschr. 42, 157 (1964).

47. Rydén, L. & Saetre, H.
The haemodynamic effect of verapamil.
European Journal of Clinical Pharmacology 3, 153 (1971).
48. Schaumann, W., R. Boden und W. Bartsch
Kardiale Wirkungen von Prenylamin und Aproveratril im Vergleich zu Propranolol, Pronethalol und Ajmalin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 255, 328 (1966).
49. Singh, B.N. & Baughan Williams, E.M.
A fourth class of anti-dysrhythmic action effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular action potentials and on other features of cardiac function.
Cardiovascular Research. 6, 109 (1972).
50. Stollenreiter, H.
Austreibungszeit und Schlagvolumen als Gradmesser der Leistungsbreite des Herzmuskels.
Arch. klin. Med. 198, 526 (1951).
51. Strauer, B.E.
Kriterien zur Beurteilung der Myokardkontractilität am normalen Herzmuskel.
I Klin. Wschr. 51, 295 (1973).
52. Sultan S. Ahmed, M.D, Gilbert E. Levinson, M.D., Carl J. Schwartz, M.D., and Philip O. Ettinger, M.D.
Systolic time intervalls as measures of the contractile state of the left ventricular Myocardium in man.
Circulation 46, 559 (1972).

53. Weissler, A.M. und C.L. Garrard
Systolic time intervalls in cardiac disease I.
Mod. Conc. Cardiovasc. Disease 40, 1 (1971).
54. Weissler, A.M. und C.L. Garrard
Systolic time intervalls in cardiac disease II.
Mod. Conc. Cardiovasc. Disease 40, 5 (1976).
55. Vater, W., G. Kroneberg, F. Hoffmeister, H. Kaller,
K. Meng, A. Oberdorf, W. Puls, K. Schloßmann und
K. Stoepel
Zur Pharmakologie von 4- (2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl,
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon-säuredimethylester
(Nifedipine, Bay a 1040).
Arzneim.-Forsch. 22, 1 (1972).

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof. Dr. med. E. Lang
für die Überlassung des Themas meiner
Dissertationsarbeit und für die freund-
liche Unterstützung bei der Abfassung
der Arbeit danken.

L e b e n s l a u f

=====

Name: Uwe Jürgen Rainer Lang

Geboren: 24.03.1953 in Nürnberg

Bekenntnis: evangelisch

Eltern: Dr. med. Hellmut Lang
Luise Lang, geb. Schreinecke

Schule: 1959 - 63 Volksschule
1963 - 72 Melanchthon-Gymnasium
1972 Abitur
1972 2-monatiges pflegerisches Krankenhaus-Praktikum
1973 3 Monate Bundeswehr
1973 Sommersemester
Beginn des Humanmedizinstudiums in Mainz
1976 Studienwechsel nach Erlangen
1979 Examen
1980 Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus
Gerolzhofen, Abt. Chirurgie

Lang

